

Aus der Frauenklinik der Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. Rudolf Dyroff

**Die Einwirkung von menschlichem Kolostrum und
des luteotropen Hormons der Hypophyse auf die
Gravidität der Maus**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen

Vorgelegt von
Viktor Gross

Aus der Frauenklinik der Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. Rudolf Dyroff

Die Einwirkung von menschlichem Kolostrum und des luteotropen Hormons der Hypophyse auf die Gravidität der Maus

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

zu Erlangen

R. UNIV.

BIBLIOTHEEK

LEIDEN

Vorgelegt von

Viktor Gross

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 4. 1958

Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung

- I. Übersicht über die Hormone der Hypophyse.
- II. Die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens (HVL).
 1. Die Lehre Hoff's von den Steuerungseinrichtungen.
 2. Störungen innerhalb eines Funktionskreises nach Hypophysektomie oder nach Ovariectomie.
 3. Wirkungsweise der gonadotropen Hormone beim Ingangkommen der Menstruation.
- III. Das luteotrope Hormon (LTH) der Adenohypophyse in der Gravidität.
- IV. Adenohypophyse und Laktation.
 1. Das luteotrope Hormon (LTH besitzt eine histotrope Wirkung auf das Milchdrüsengewebe.
 2. Das Zusammenwirken der drei gonadotropen Hormone.
 3. Das Arndt-Schulz'sche Grundgesetz auf die Physiologie der Brustdrüse angewandt.
 4. Neurohormonale Steuerung des Hypophysenzwischenhirnsystems das luteotrope Hormon (LTH) betreffend.

B. Hauptteil

- I. Problemstellung.
- II. Besprechung der Arbeiten von :
 1. Ehrhardt und Voller und
 2. Bloch.
- III. Eigene Versuche.
 1. Humanes Kolostrum.
 2. Albumin.
 3. LTH-Reinsubstanz („Mammotrophin“).
 4. Prolactin (LTH) in Form einer Kristallsuspension.
- IV. Diskussion.

C. Zusammenfassung

D. Literaturverzeichnis

A. EINLEITUNG

Nahezu jede vegetative Funktion unterliegt dem Einfluß der Hypophyse. Ontogenetisch werden zwei Anteile der Hypophyse unterschieden:

1. Die Neurohypophyse und
2. Die Adenohypophyse.

Als Auszüge aus der Neurohypophyse sind bisher zwei Hormone bekannt, deren reine Gewinnung, chemische Trennung und Darstellung gelungen ist ⁹:

1. Das Vasopressin, das eine vasokonstriktorische Wirkung entfaltet und
2. Das Oxytocin, das eine kontraktorische Wirkung auf die glatte Muskulatur zeigt.

Die Hormone der Adenohypophyse oder des Hypophysenvorderlappens (HVL) sind mannigfaltiger und komplizierter in ihrer Wirkungsweise. Nur eines dieser Hormone greift ohne Zwischenschaltung einer peripheren Drüse in die physiologischen und biologischen Abläufe des Organismus ein, nämlich das somatotrope Hormon (STH), das vornehmlich beim Längenwachstum der Knochen eine Rolle spielt. Alle anderen Hormone des Hypophysenvorderlappens (HVL) sind in ihrer Wirksamkeit auf den Organismus abhängig von dem Vorhandensein von peripheren Drüsen als Zwischenschaltungen. ²³

Allgemein werden heute folgende glandotrope Hormone anerkannt:

1. Das thyreotrope Hormon (TTH) mit spezifischer Wirkung auf die Schilddrüse;
2. Das adrenocorticotrope Hormon (ACTH), das die Ausschüttung und Produktion von Nebennierenrindenhormonen zu stimulieren vermag und
3. Die Gruppe der gonadotropen Hormone mit
 - a) dem follikelstimulierenden Hormon (FSH), Synonyme: Prolan A, Thylakentrin,
 - b) dem Luteinisierungshormon (LH), Synonyme: Prolan B, Melakentrin oder „interstitial cell stimulating hormon“ (ICSH) und
 - c) dem luteotropen Hormon (LTH), Synonyme: Prolactin, Mammotropin oder Laktationshormon genannt.

Der Einfluß der beiden Gonadotropine FSH und LH auf den Organismus ist ein synergistischer, wobei das follikelstimulierende Hormon (FSH) in erster Linie eine gametokinetische Wirkung besitzt, die unter Zwischenschaltung der vermutlich in der Theka stimulierten Östrogenwirkung vor sich geht, während das luteinisierende Hormon (LH) unter wahrscheinlicher Zwischenschaltung oder Mitwirkung einer im Interstitium hervorgerufenen Androgenproduktion die Höhlenbildung, die Ovulation, die Luteinisierung und Progesteronbildung des Follikelapparates beeinflusst.⁴³ Das dritte hypophysäre Gonadotropin LTH hat luteotrope Wirkung auf die Granulosazellen und soll für die Progesteronsekretion verantwortlich sein.

Eine Vorstellung der Wirkung der einzelnen Hormone miteinander vermittelt die Lehre Hoff's von den Steuerungseinrichtungen²². Nach dieser Lehre sind bestimmte funktionell zusammengehörige Einrichtungen zu selbstregulatorischen Teilsystemen zusammengeschlossen, die als Funktionskreise bezeichnet werden. Die Selbstregulation innerhalb eines Funktionskreises beruht auf der Wechselwirkung seiner Teile. Die Hypophyse spielt dabei insofern eine besondere Rolle, als sie in alle Funktionskreise regulierend eingeschaltet ist. Ihre Bedeutung beruht darauf, daß sie die Wechselwirkung zwischen ihren glandotropen und glandogenen¹² Hormonen der peripheren Inkretdrüsen reguliert. *)

Auf diese Beziehungen zwischen Adenohypophyse und peripherem Inkretorgan wiesen als erste Aschheim und Zondek^{2, 49} hin. Unabhängig von diesen kam auch Mahnert²⁹ zu ähnlichen Folgerungen. Aus den oben genannten Arbeiten geht hervor, daß vermehrte Produktion und Ausschüttung von gonadotropem Hormon eine Stimulierung des peripheren Inkretorgans bewirkt, wobei vermehrt glandogenes Hormon gebildet und ausgeschüttet wird. Die Folge davon ist, daß die Bildung und Ausschüttung des glandotropen Hormons der Adenohypophyse gehemmt wird. Es entsteht so ein Gleichgewichtszustand, dessen Schwankungen Grundlage für die Selbstregulation innerhalb des betreffenden Regulationskreislaufes sind.

Daraus ergibt sich, daß Störungen der Selbstregulation auf groben Verschiebungen des Gleichgewichtes zwischen glandotropen und glandogenen Hormonen beruhen. Hypophysektomie oder

*) Die Bezeichnung „glandogene Hormone“ für die Hormone der peripheren Inkretdrüsen im Gegensatz zu den „glandotropen Hormonen“ der Hypophyse führte Elert¹² ein. Er verweist dabei auf die Bezeichnung „thyreotropes Hormon“ (TTH) und „thyreogenes Hormon“ (Thyroxin).

Insuffizienz der Hypophyse führt unter Absinken des glandotropen Hormonspiegels zur Atrophie der peripheren Inkretdrüsen mit Herabsetzung des eigenen glandogenen Hormonspiegels. Umgekehrt haben Extirpation oder Insuffizienz eines peripheren Inkretorgans eine Enthemmung der Adenohypophyse mit Erhöhung des glandotropen Hormonspiegels zur Folge.⁴⁰ Engle¹⁴ stellte fest, daß es nach Kastration zur Enthemmung der Hypophyse kommt, und er konnte weiterhin zeigen, daß Hypophysenimplantate kastrierter Tiere eine stärkere gonadotrope Wirksamkeit — die schon einige Tage nach der Kastration eintritt — als die nicht kastrierter Tiere haben.

Wir wissen, daß die hormonale Kontrolle des Menstruationseintritts und des -zyklus auf der hormonalen Wechselwirkung zwischen den gonadotropen Hormonen der Hypophyse und den Keimdrüsenhormonen.^{44, 33}

Das follikelstimulierende Hormon (FSH) bewirkt das Heranreifen des Follikels, das Wachstum der Granulosazellen und des Thekagewebes, es ruft jedoch keine Follikelhormonsekretion und auch nicht den Follikelsprung hervor. Diese erfolgen erst unter dem Einfluß zusätzlicher kleiner Mengen des luteinisierenden Hormons (LH). LH bewirkt ferner die endgültige Reifung des Follikels und bringt die Thekazellen zur Luteinisierung, ruft die Progesteronproduktion hervor, ohne jedoch die Sekretion des Gelbkörpers zu veranlassen. Diese wiederum kommt erst von Seiten des luteotropen Hormons (LTH) in Gang.^{3, 16, 7} LTH wird auch für die Erhaltung des Gelbkörpers verantwortlich gemacht, wie schon oben angeführt.

Die physiologische Bedeutung der Gonadotropine haben Copedge und Segaloff⁸ aufgezeigt, indem sie nachwiesen, daß die Ausscheidung des luteotropen Hormons (LTH) im Harn zur Zeit der Ovulation stark ansteigt und in der postovulatorischen Phase höher liegt als in der praevulatorischen.

Ehrhardt und Voller¹¹ fanden ferner, daß der Gehalt des Blutes an LTH zur Zeit der Ovulation und zu Beginn der Menstruation Gipfelwerte zeigt.

Den Regulationsmechanismus erkennen wir deutlich beim Ingangkommen der Menstruation des jungen Mädchens. Vor der Pubertät werden vom Hypophysenvorderlappen (HVL) nur das follikelstimulierende Hormon (FSH) und das luteinisierende Hormon (LH) ausgeschieden und auch nur in einem Ausmaß, das gerade die Erzeugung der geringen Follikelhormonmengen im

kindlichen Ovar veranlaßt, welche für die körperliche und seelische Entwicklung des weiblichen Organismus notwendig sind. Mit zunehmender Ansprechbarkeit des Hypophysensystems erfolgt als Zeichen der beginnenden Geschlechtsreife beim heranwachsenden Mädchen eine stärkere Sekretion beider Hormone. Es sind dann die Voraussetzungen gegeben, daß ein Follikel ausreifen und zur Ovulation gebracht werden kann. Eine Erhöhung der Follikelhormonproduktion löst im Hypophysenvorderlappen (HVL) den Beginn der Ausscheidung von luteotropem Hormon (LTH) aus, das nun seinerseits die Entwicklung und Sekretion des Gelbkörpers in Gang bringt⁴⁵. Als sinnvolles Zeichen findet sich dann im Endometrium das typische Bild der sezernierenden Schleimhaut.

Um kurz auf die Tätigkeit der Adenohypophyse während der Gravidität die Ausscheidung der Gonadotropine betreffend einzugehen, seien die Untersuchungen von Evans, Kohls und Wonder¹⁵ angeführt. Aus diesen geht hervor, daß vom 20. bis 23. Tage post menses die Ausscheidung erhöht ist, dann allmählich ansteigt und zwischen dem 40. und 90. Tage die höchsten Werte mit einem Maximum um den 70. Tag post menstruationem aufweist. Nach der Entbindung sinke der Spiegel der Gonadotropine innerhalb von 24 bis 38 Stunden auf den Nullwert ab. Philipp³⁵ gibt an, daß die Stätte der erhöhten Gonadotropinbildung die Langhans'sche Zellschicht des Chorions sei. Nach neueren Untersuchungen⁵ kommen als Produzenten der Gonadotropine besonders die persistierenden Elemente des Zytotrophoblasten in den Zellinseln und Umlagerungszonen, deren Stoffwechselaktivität morphologische Feststellungen von Ortmann³⁴ beleuchten, in Frage.

Als biologische Wirkungen des Choriogonadotropins können wir den luteotropen Effekt angeben⁴⁸. Außerdem glaubt man, daß es eine Stimulation des plazentaren Synzitiums zur Östrogen- und Progesteronproduktion verursacht und man nimmt weiter an, daß eine Wirkung auf die fetalen Keimdrüsen mit Stimulation ihres interstitiellen Gewebes besteht.

Ob es sich bei dem luteotropen Effekt, d.h. der Aufrechterhaltung der Granulosazellen des Corpus luteum graviditatis, um eine direkte Wirkung handelt, oder ob sie über die Stimulation der Adenohypophyse zur LTH-Ausscheidung verläuft, wie Segaloff, Gaskill, Sternberg und Coppedge³⁹ annehmen, muß noch geklärt werden.

Nach Coppedge und Segaloff⁸ nimmt aber die LTH-Ausscheidung mit fortschreitender Schwangerschaft zu und nach der Entbindung langsam ab. Das spräche für eine zusätzliche Produktion in der Plazenta³⁹, doch bleibt dabei noch immer ungeklärt, ob es sich um eine Stimulation der Adenohypophyse zur LTH-Ausscheidung oder um eine Direktwirkung handelt.

Auf Grund neuerer Untersuchungen von Reiher³⁶ kommt eine extrahypophysäre Bildung von luteotropem Hormon (LTH) nicht in Betracht; die Produktion ist vielmehr ausschließlich an den Hypophysenvorderlappen (HVL) gebunden.

Daß auch die Laktogenese, d. h. das Ingangkommen der Laktation und die Laktation selbst unter dem Einfluß der Hypophyse stehen, wurde erstmalig von Ehrhardt¹⁰ bei der Frau und bei weiblichen Affen und unabhängig davon im selben Jahre von Stricker und Grüter⁴² beim scheinchwangeren*) kastrierten Kaninchen beobachtet. Letztere sahen ruhende Milchdrüsen unter der Einwirkung von Hypophysenextrakten wieder heranwachsen. Zu dem gleichen Ergebnis kam Fredrikson.¹⁹ Dieser konnte zeigen, daß bei puerperalen Kaninchen nach Entfernung der Hypophyse die Milchdrüsen atrophierten. Nach Zuführung von Hypophysenhormonen konnte das ruhende oder schon in Atrophie übergegangene Milchdrüsengewebe wieder zur Entwicklung gebracht werden. So lange aber die Hypophysenhormone zugeführt wurden, trat keine Laktation ein, sondern erst dann, wenn man die Hormonapplikation absetzte.

Die einzige mögliche Deutung dieses Experiments ist, daß die dabei wirksame Substanz das uns heute unter dem Namen „luteotropes Hormon“ (LTH) bekannte Hormon gewesen ist, und daß dieses eine histotrope Wirkung besitzt.³⁷

Lange Zeit hatte man dem luteotropen Hormon (LTH), früher auch als „Laktationshormon“ bezeichnet, eine milchbildende, also ergotrope Wirkung zugesprochen. Fauvet¹⁷ weist aber darauf hin, daß die Milchdrüsen bei allen Tieren und auch beim Menschen im postembryonalen Leben erst aus ruhenden Anlagen entwickelt werden. Sie müßten demnach unweigerlich der Atrophie anheimfallen, wenn sie nur einem ergotropen Reiz unterlägen.

*) Der Begriff der Scheinschwangerschaft wurde 1909 von Ancel und Bouin¹ für das Kaninchen geprägt. Schon vor 1909 hatte Keller auch beim Hund die sogenannte Scheinschwangerschaft, die fast 9 Wochen dauernde autonome Corpus-luteum-Phase der Hündin, beschrieben.²²

Er führt an: „So wenig es in der Hypophyse einen thyroxinbildenden Stoff, sondern nur ein thyreotropes Hormon gibt, so wenig es ein insulinbildendes Hormon gibt, sondern nur ein pankreatotropes Hormon gibt so wenig kann es ein milchbildendes, sondern nur ein mammotropes Hormon geben.“

Die Tatsache, daß es erst nach Absetzung der Hormonzufuhr zur Laktation kam, läßt sich sehr einleuchtend dadurch erklären, daß der durch das luteotrope Hormon (LTH) gesetzte Reiz einen Wachstumsimpuls auf die Milchdrüse ausübte. Ein Proliferationszustand dominiert aber in jedem Organgewebe über die Funktion, die immer erst dann eintritt, wenn der histotrope Reiz unter- oder überschwellig wird.

Wenn aber der Reiz, den die Brustdrüse durch das LTH erfährt, ein histotroper ist, dann müssen noch weitere Hormone einwirken, um die Laktopoesis in Gang zu bringen.

Wir wissen heute, daß — zumindest beim Menschen und bei den höheren Säugern — Gelbkörper und Plazenta eingeschaltet sind. Aus den Versuchen von Lyons und Pencharz^{27, 28} und Gardner und White²⁰ geht hervor, daß bei hypophysenlosen Tieren weder durch alleinige Follikel- oder Corpus-luteum-Hormon-Gabe, noch durch gleichzeitige Applikation beider Hormone eine Brustdrüsenentwicklung hervorgerufen werden kann. Ebensowenig vermag das luteotrope Hormon (LTH) bei kastrierten, nichtschwangeren Tieren eine Entwicklung der Brustdrüse herbeizuführen.

Es ist zwar vom Meerschweinchen bekannt, daß bei Männchen und Weibchen allein durch Follikelhormonbehandlung die volle Entwicklung der Milchdrüse — und zwar von Areola, Mamilla und Drüsengewebe — erreicht werden kann⁴¹, doch lassen sich diese Verhältnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Bei letzterem steht die Schwangerschaftsentwicklung der Brustdrüse vielmehr unter dem synergistischen Einfluß der Ovarialhormone, deren Bildung, wie schon oben erwähnt, mit fortschreitender Schwangerschaft auf die Plazenta übergeht, und des luteotropen Hormons (LTH) der Hypophyse erfolgt.

Lyons und Mitarbeiter²⁶ sowie Gardner und Mitarbeiter²⁰ sind der Ansicht, daß das LTH die Brustdrüse gegenüber dem Einfluß der Ovarial- bzw. Plazentarhormone sensibilisiert. Diese Auffassung wird auch von Fauvet¹⁷ vertreten.

Fauvet zeigt auch in der nämlichen Arbeit¹⁷ über die Theorie der Laktation auf, daß die Beachtung des Arndt-Schulz-schen Grundgesetzes die Physiologie der Brustdrüse erklärt. *) Somit spielt die Dosierung bei diesen Vorgängen eine entscheidende Rolle.

Zufolge der uns heute bekannten Wirkungsweisen der einzelnen Hormone darf man annehmen, daß unter dem Einfluß der Ovarialhormone, dem Östrogenkomplex und dem Progesteron, mit einer geringen Dosis luteotropen Hormons (LTH), das die Brustdrüse sensibilisieren soll (= schwacher Reiz), zunächst die Schwangerschaftsentwicklung der Brustdrüse in Gang kommt und die Zunahme der LTH-Produktion (= mittelstarker Reiz) die Entwicklung weiterführt. Die fortlaufende Steigerung der Produktion dieser synergistisch wirkenden Hormone während der Schwangerschaft (= starker Reiz) hat eine Sekretionshemmung zur Folge. ^{30, 32, 18, 46} Der Wegfall der Plazentarhormone durch die Geburt hebt diese Hemmung auf, und nun schafft die Produktion des luteotropen Hormons (LTH) gerade das Dosierungsniveau, das die Brustdrüse in dem laktationsbereiten Zustand erhält, wobei der fortgesetzte Saugreiz offenbar den Faktor darstellt, der seinerseits die weitere Produktion des LTH stimuliert und reguliert.

Eine weitere Wirkung des luteotropen Hormons (LTH) konnten Engelhard¹³ und Riddle, Bates und Dykshorn³⁸ aufzeigen. Auf Grund von Versuchen ging hervor, daß „der gleiche hormonale Wirkstoff, der die Brustdrüse zur Milchsekretion anregt, auch eine Unterfunktion der Ovarien bewirkt“¹³ und so möglicherweise als Ursache der Laktationsamenorrhoe und -sterilität anzusehen ist. Riddle e. a.³⁸ beobachteten bei männlichen Tauben nach Applikation von LTH eine außerordentlich starke Atrophie des Hodengewebes mit völligem Sistieren jeglicher Hormonproduktion.

Die Produktion des luteotropen Hormons (LTH) scheint ebenfalls im Zusammenhang mit nervösen Impulsen zu stehen. Lyons²⁴ und Fredrikson¹⁹ konnten auf Grund von Experimenten zeigen, daß die Milchsekretion durch den Saugreiz reflektorisch unterhalten wird, auch dann, wenn keine Milch entleert

*) Das Arndt-Schulz'sche Grundgesetz besagt: Schwache Reize fachen eine Reaktion an, mittelstarke fördern sie, starke hemmen sie und stärkste heben sie auf.

werden kann, wie beispielsweise bei künstlicher Unterbindung der Milchgänge. Dieser Reflexmechanismus kann durch eine Durchtrennung der Medulla spinalis unterbrochen werden.

Dies soll eine kurze Einführung in die heutigen Erkenntnisse über das hormonale Geschehen im weiblichen Organismus sein. Es geht daraus deutlich hervor, daß es zu einem sinnvollen Zusammenwirken der endokrinen Drüsen, die einen Effekt auf Menstruation und geschlechtsspezifisches Verhalten, auf Gravidität und Laktation haben, kommen muß, wenn normale Funktion und Reaktion die Folge sein sollen. Die Hypophyse nimmt hierbei die Stellung des übergeordneten Steuerungszentrums ein.

B. HAUPTTEIL

I. Problemstellung:

Erhardt und Voller¹¹ berichten in einer Publikation (1939), daß sie nach Applikation von Laktationshormon (LTH) bei schwangeren Meerschweinchen Aborte feststellten und schrieben dem Laktationshormon (LTH) diese abortive Wirkung zu.

Bloch (1946) ⁶ führte Untersuchungen durch, wobei Albino-mäusen Kolostrum und Milch appliziert wurde. Sie beobachtete dabei eine zunehmende Häufigkeit von Aborten. Angeregt durch die Untersuchungen von Ehrhardt und Voller¹¹, die dem LTH eine Abortivwirkung zuschreiben, kommt Bloch auf Grund ihrer Beobachtungen zu ähnlichen Überlegungen und schließt nicht aus, daß auch hier das Laktationshormon (LTH) sowohl im Kolostrum als auch in der Milch als die wirksame, Aborte hervorrufoende Substanz, anzusehen sei.

Diese beiden Arbeiten stellen die Grundlage und den Anlaß für die folgenden Untersuchungen dar. Nach allgemeinen Kenntnissen über die physiologische Bedeutung des luteotropen Hormons (LTH), erscheint es ziemlich unwahrscheinlich, daß das LTH eine schwangerschaftsstörende Wirkung haben soll; umsomehr, als alle Eigenschaften des LTH, sowohl die luteotropen wie auch die lactogenen, schwangerschaftsschützende sind. Damit würden beide zitierten Arbeiten im Gegensatz zu den sonstigen Erkenntnissen über das luteotrope Hormon (LTH) stehen.

Es ist u. E. mit allgemeinphysiologischen Voraussetzungen kaum vereinbar, daß ein hormonaler Wirkstoff, der während der Gravidität vermehrt produziert wird, gleichzeitig eine schwangerschaftsstörende bzw. abortive Wirkung haben soll.

In den folgenden Untersuchungen soll durch Zufuhr von luteotropem Hormon (LTH) in Reinsubstanz unter vergleichbaren Bedingungen kontrolliert werden, ob dem LTH tatsächlich eine abortive Wirkung im Tierversuch zugeschrieben werden kann.

II. Besprechung der Arbeiten von:

1. Ehrhardt und Voller und
2. Bloch.

Ehrhardt und Voller¹¹ berichten in ihrer Arbeit, daß das Laktationshormon (heute luteotropes Hormon (LTH), Prolactin, Mammotropin oder Gonadotropin III genannt) bei Verabreichung an schwangere Meerschweinchen abortiv wirkt. Die Applikation erfolgte durch Einreibung einer LTH-haltigen Salbe.*)

Besonders im endokrinen Geschehen ist die Frage der exakten Dosierung von entscheidender Bedeutung, da ein optimales Wirken der einzelnen Wirkstoffe nur dann gegeben ist, wenn die einzelnen Substanzen in bestimmter Menge vorhanden sind bzw. zugeführt werden. Will man also den Effekt eines Hormons untersuchen, müssen derartige quantitative Voraussetzungen unbedingt erfüllt sein.

Dieser Forderung scheinen die oben genannten Untersuchungen u. E. in ihrem Ansatz nicht voll gerecht zu werden. Die Ergebnisse unterliegen daher zwangsläufig einer gewissen Einschränkung, da die tatsächlichen Resorptionsverhältnisse durch Auftragen der Substanz in Salbenform nicht ausreichend steuer- und kontrollierbar sind.

Die zweite Arbeit, veröffentlicht von Bloch⁶ im Jahre 1946, die sich mit dem Problem der abortiven Wirkung des Kolostrums oder eines in diesem enthaltenen Stoffes auseinandersetzt, geht auf eine Anregung von Healy und Kastle²¹ zurück. Diese berichten, daß Kolostrum der Kuh trächtigen Meerschweinchen intraperitoneal injiziert, Abort bewirkte. Sie nehmen an, daß im „Kolostrum ein Stoff enthalten sei, der das vorzeitige Ausstoßen der Feten bewirke“. Diese Substanz soll kochbeständig und wahrscheinlich hormonaler Natur sein. Beide Eigenschaften treffen nach heutigen Kenntnissen über die physikalisch-chemischen Merkmale des luteotropen Hormons (LTH) auf diesen Wirkstoff zu.

Zur näheren Erläuterung und besseren Übersicht soll auf die Versuchsanordnung, wie sie Bloch⁶ durchführte, zusammenfassend kurz eingegangen werden.

Sämtliche Versuche führte sie an Albino-Mäusen durch, die Injektionen erfolgten intraperitoneal.

Im ersten Versuch wurden 25 trächtige Tiere verwendet, die innerhalb des Zeitraumes vom 10. bis 17. Tage der Trächtigkeit

*) Suppletan-Salbe der Firma Boehringer und Söhne, Mannheim.

je eine Injektion von 0.5 ccm Kuhkolostrum erhielten. Alle 25 Tiere abortierten innerhalb von 15 bis 24 Stunden nach der Injektion. Zwei Weibchen starben am Abort.

Um zu prüfen, ob es sich beim Zustandekommen des Abortes um eine Schädigung der Feten mit Absterben und darauffolgender Ausstoßung handelte, oder ob die abortive Wirkung über den mütterlichen Organismus zustande kam, erhielten 4 Tiere Kolostruminjektionen am Ende der Schwangerschaft. Diese Tiere warfen normale, lebensfähige Junge.

In einer weiteren Untersuchungsreihe wurden 9 Weibchen am 12. bis 18. Tage der Trächtigkeit mit Kuhkolostrum vom zweiten Melken behandelt; dabei stellte sich heraus, daß von diesen 9 Tieren nur 7 abortierten und 2 ausgetragene, gesunde Junge warfen. Von den 7 abortierenden starben aber 4 am Abort. Bei Injektionen mit gewöhnlicher Kuhmilch gingen sämtliche Versuchstiere ein.

Diese Ergebnisse ließen den Schluß zu, daß die Toxizität der Kuhmilch beim Übergang von Kolostrum zur Milch zunimmt.

Um die Wirkung von menschlichem Kolostrum auf die trächtige Maus zu prüfen, erhielten 8 Tiere in der Zeit vom 14. bis 18. Tage der Trächtigkeit je eine Injektion von 0,5 bis 1,0 ccm Kolostrum, welches ante partum gewonnen wurde. Es zeigt sich, daß 7 Tiere abortierten und das 8. wahrscheinlich. Nach Injektionen von humanem Kolostrum post partum wurde festgestellt, daß nur 80 % der Tiere abortierten. Mit Frauenmilch von 4. Tage post partum behandelte Tiere abortierten überhaupt nicht, sondern warfen am Ende der Schwangerschaft ausgetragene Junge.

Hier zeigt sich die wohl nicht ohne weiteres erklärbare Tatsache, daß humane Milch gerade umgekehrt wirkt wie Kuhmilch. Die Toxizität der Kuhmilch nahm beim Übergang vom Kolostrum zur Milch zu, während die abortive Wirkung der menschlichen Milch beim Übergang vom Kolostrum zur Milch abnahm. Bei Applikation von Kolostrum ante partum war in 100 % der Fälle Abort zu verzeichnen, wogegen bei Kolostrum post partum nur in 80 % der Fälle und bei Frauenmilch in 0 % Abort erfolgte.

Daß Kolostrum bei einer Verabreichung per os zu jedem Zeitpunkt der Trächtigkeit ohne Effekt blieb, nimmt nicht weiter wunder, da sämtliche Hormonsubstanzen, die bei parenteraler Applikation angeblich abortiv wirken sollen, durch tryptische und peptische Verdauung abgebaut und völlig inaktiviert werden.

III. Eigene Versuche:

Versuch Nr. 1.:

Methodik:

Für den Versuch wurden Albino-Mäuse mit einem durchschnittlichen Gewicht von etwa 23 g verwendet.

Durch mehrere Vaginalabstriche wurde das Östrusstadium im histologischen Zellausstrich mikroskopisch ermittelt. Die gleichzeitig östrierenden Tiere wurden zu je 5 zusammengesetzt, um auf diese Weise weitgehend homogene Voraussetzungen zu haben. Die stattgefundeneg Begattung ist kontrollierbar an dem Auftreten des sog. Vaginalpfropfes, der einen festen Verschluss der Vaginalöffnung bewirkt. Dieser Pfropf tritt etwa eine Stunde nach der Begattung auf und ist etwa 20 bis 24 Stunden nachher noch nachweisbar. Nach unseren Erfahrungen gilt das Auftreten des Vaginalpfropfes nicht in jedem Falle als Beweis einer stattgefundenen Befruchtung. Wir sahen, daß von 15 Weibchen mit Pfropf, nur 9 tatsächlich trächtig waren, das bedeutet somit einen Prozentsatz von ca. 60.

Sämtliche Tiere standen unter gleichen Fütterungs- und Pflegebedingungen.

Injektion:

Das Injektionsmaterial bestand aus humanem Kolostrum, das ante partum gewonnen wurde. Nach Möglichkeit wurde frisches verwandt; falls dies nicht möglich war, wurde das Kolostrum im Eisschrank aufbewahrt und vor der Injektion im Wasserbad auf etwa 38° C erwärmt. Alle Einspritzungen erfolgten intraperitoneal. Die Verletzung des Peritoneums wurde von allen Tieren sehr gut vertragen. — Zur Kontrolle wurde ein nichtträchtiges Tier ebenfalls 5 mal mit Kolostrum behandelt und 2 Tage nach der letzten Injektion seziiert. Es zeigten sich keinerlei Veränderungen am Peritoneum. —

1. 3 Tiere bekamen vom 13. bis zum 18. Tage der Trächtigkeit täglich eine Injektion von 0,4 ccm Kolostrum.
2. 2 Tiere erhielten vom 13. bis zum 15. Tage der Trächtigkeit täglich je eine Kolostruminjektion von 0,4 ccm.
3. 3 Tiere erhielten am 17. Tage der Trächtigkeit nur eine Kolostruminjektion von 1,0 ccm.

Ergebnisse:

- ad 1. Davon abortierte eines nach der 1. Injektion, ein anderes nach der 2. Das 3. Tier warf am 19. Tage der Trächtigkeit 7 gesunde, lebensfähige Junge, von denen aber im Laufe einer Woche 5 eingingen.
- ad 2. Davon abortierte eines am 1. Tage nach der Injektion, das andere warf am 21. Tage, am Ende der Trächtigkeit, doch konnte die genaue Größe des Wurfs nicht ermittelt werden, da die Jungen angefressen und zum Teil zerstückelt waren. *)
- ad 3. Ein Weibchen ging am darauffolgenden Tage ein, ohne vorher abortiert zu haben. Die Sektion ergab: In der Bauchhöhle reichlich Kolostrum von der typischen Farbe. Leber, Milz, Magen und Darm normal. In einem Uterushorn befanden sich 4, im anderen 6 Feten mit normalen Plazentaranlagen.
Ein anderes Tier warf am 19. Tage der Trächtigkeit völlig regelrecht 5 Junge, die alle am Leben blieben. Das 3. Tier abortierte, doch wurden auch von diesem die Jungen gefressen. Der Gewichtssturz bewies schon deutlich den vorausgegangenen Abort, doch wurde bei diesem Tier ein weiteres Verfahren zur Ermittlung des eingetretenen Abortes durchgeführt: Durch Scherenschlag wurde die Rücken- seite eröffnet und mit einer anatomischen Pincette ein Uterushorn hervorgezogen. Dieses war stark verdickt und deutlich injiziert. *)

Tabelle 1:

Anzahl d. Tiere	Zeit (Tag d. Trächtigk.)	Kolostrum a. p.	Abort	Kein Abort
3	13.—18.	0,4 ccm	2	1
2	13.—15.	0,4 ccm	1	1 (Junge aufge- fressen)
3	17.	1,0 ccm	1	1 1 Tier tot ohne vor- her abortiert zu zu haben

*) Eine Schätzung ließ etwa 4 Junge vermuten, was auch dem Gewichtsverlust von 6 g entspräche. Daß Junge tot geboren oder kurz nach der Geburt von der Mutter angefressen werden, kommt bei der Maus ziemlich häufig vor.

*) Durch Kontrolle bei 2 Tieren, die geworfen hatten, konnte festgestellt werden, daß das Aussehen dieser Uterushörner völlig dem, das zuvor abortiert hatte, glichen. Diesen kleinen Eingriff vertrug das Tier sehr gut.

Leider konnten die Versuche nicht an einer größeren Zahl von Tieren durchgeführt werden, da die Beschaffung des humanen Kolostrums mit großen Schwierigkeiten verbunden war.

Daß einzelne Tiere trotz erfolgten Abortes weiterhin Kolostruminjektionen erhielten, geschah aus dem Grunde, um zu untersuchen, ob an den Genitalien irgendwelche Veränderungen auftreten. Es zeigte sich jedoch, daß zwischen den Ovarien und Uteri von Tieren, die zufolge der Kolostruminjektion abortiert hatten, und denen, die normal am Ende der Trächtigkeit geworfen hatten, kein Unterschied zu erkennen war.

Unsere Feststellungen stimmen in etwa mit denen von Bloch mit menschlichem Kolostrum ante partum gemachtem überein.

Rückschlüsse für den den Abort auslösenden Faktor sind aus der vorliegenden Versuchsanordnung verständlicherweise nicht abzuleiten. Es liegt jedoch nahe, an irgendwelche Antigen-Antikörper-Reaktionen auf Grund der Sensibilisierung mit artfremden Eiweißstoffen zu denken, ohne daß ein Beweis daraus abzuleiten wäre.

Wie oben beschrieben, wurde den Tieren mehrmals Kolostrum parenteral zugeführt. Es ist bekannt, daß der anaphylaktische Schock in vielen Fällen, besonders bei Tieren, unter alarmierenden Symptomen zum Tode führt: so lag es doch im Bereich des möglichen, daß die Reaktion auf Grund der Kürze der Zeitabstände, in denen die einzelnen Injektionen erfolgten, abgeschwächt war und so nur zu einer Schädigung und anschließenden Ausstoßung der Feten führte.

Als Parallelversuch wurde in einer weiteren Untersuchungsreihe eine Sensibilisierung mit Rinderalbumin durchgeführt.

Versuch Nr. 2:

Methodik:

Verwendet wurden Albino-Mäuse, deren durchschnittliches Gewicht 24 g betrug.

Die Versuchsanordnung entsprach völlig der unter Nr. 1 beschriebenen. Es wurde lediglich abweichend davon festgestellt, daß nur 50 % der Tiere, die einen Vaginalpfropf aufwiesen, trächtig waren, von 25 begatteten 13.

Injektion:

Das Injektionsmaterial bestand aus 20 % igem Rinderalbumin*) und wurde vor der Injektion im Wasserbad auf 38° C. erwärmt. Die Applikation erfolgte intraperitoneal.

1. Am 15. Tage der Trächtigkeit 0,5 ccm, am 17. Tage 0,5 ccm.
2. Am 16. Tage der Trächtigkeit 0,3 ccm, am 17. Tage 0,3 ccm.
3. Am 14. Tage der Trächtigkeit 0,4 ccm, am 16. Tage 0,3 ccm.
4. Am 8. Tage der Trächtigkeit 0,3 ccm, am 9. Tage 0,3 ccm.
5. Am 16. Tage der Trächtigkeit 0,3 ccm, am 18. Tage 0,4 ccm.
6. Am 15. Tage der Trächtigkeit 0,3 ccm, am 17. Tage 0,4 ccm.
7. Am 15. Tage der Trächtigkeit 0,3 ccm, am 17. Tage 0,3 ccm.
8. Am 12. Tage der Trächtigkeit 0,4 ccm, am 14. Tage 0,4 ccm.
9. Am 14. Tage der Trächtigkeit 0,3 ccm, am 15. Tage 0,3 ccm.
10. Am 16. Tage der Trächtigkeit 0,5 ccm, am 18. Tage 0,3 ccm.
11. Am 14. Tage der Trächtigkeit 0,3 ccm, am 15. Tage 0,3 ccm.
12. Am 15. Tage der Trächtigkeit 0,4 ccm, am 16. Tage 0,4 ccm.
13. Am 14. Tage der Trächtigkeit 0,2 ccm.

Ergebnisse:

- ad 1. Am 22. Tage 7 Junge geworfen.
- ad 2. Am 19. Tage 3 Junge geworfen.
- ad 3. Am 20. Tage 7 Junge geworfen, davon 3 aufgefressen.
- ad 4. Am 18. Tage 5 Junge geworfen.
- ad 5. Am 21. Tage 1 Junges geworfen, doch sofort aufgefressen; wahrscheinlich war der Wurf größer, doch konnte nicht mehr gefunden werden.
- ad 6. Am 19. Tage 3 Junge geworfen.
- ad 7. Am 20. Tage 4 Junge geworfen.
- ad 8. Am 20. Tage 3 Junge geworfen.
- ad 9. Am 19. Tage 2 Junge gefunden, doch ließen Blutspuren einen größeren Wurf vermuten.
- ad 10. Am 22. Tage 5 Junge geworfen.
- ad 11. Am 20. Tage 5 Junge geworfen.
- ad 12. Am 21. Tage 4 Junge geworfen.

*) 20 %iges Rinderalbumin der Firma Behringwerke (als Supplement/Konglutinin), staatlich geprüft im Paul-Ehrlich-Institut Frankfurt am Main, Kontroll-Nr. 18418.

ad 13. Am 15. Tage hatte das Tier einen blutigschleimigen Ausfluß aus der Vagina. Teilweiser Abort?

Am 16. Tage wurden nochmals 0,3 ccm injiziert. 5 Stunden danach wurde ein Kopf eines Feten gefunden, der Rest der Frucht war aufgefressen. Desgleichen wurde ein weiterer Teil einer Frucht am 17. Tage der Trächtigkeit gefunden.

Das Tier hatte etwa vom 5. Tage der Trächtigkeit an einen Tumor an der rechten Rückenseite. Nach Ausstoßung der letzten Frucht wurde der Tumor eröffnet. Es entleerte sich dicker Eiter.

Tabelle 2:

Anzahl d. Tiere	Tag der Injektion whrd. d. Trächtigk.	Rinder albumin	Kein Abort	Größe des Wurfes
1	15.			
	17.	0,5 ccm	1	7
	16.	0,3 ccm		
1	17.	0,3 ccm	1	3
	14.	0,4 ccm		
1	16.	0,3 ccm	1	7
	8.	0,3 ccm		
1	9.	0,3 ccm	1	5
	16.	0,3 ccm		
1	18.	0,4 ccm	1	1
	15.	0,3 ccm		
1	17.	0,4 ccm	1	3
	15.	0,3 ccm		
1	17.	0,3 ccm	1	4
	12.	0,4 ccm		
1	14.	0,4 ccm	1	3
	14.	0,3 ccm		
1	15.	0,3 ccm	1	2
	16.	0,5 ccm		
1	18.	0,3 ccm	1	5
	14.	0,3 ccm		
1	15.	0,3 ccm	1	5
	15.	0,4 ccm		
1	16.	0,4 ccm	1	4
1	14.	0,2 ccm	1	2

Wie in der Problemstellung schon aufgeführt, kam es aber vor allem darauf an, das luteotrope Hormon (LTH) der Hypophyse als die den Abort bewirkende Substanz auszuschließen. Deshalb wurde folgende Versuchsreihe durchgeführt:

Versuch Nr. 3:

Methodik: Siehe oben.

Injektion:

Zur Verfügung standen 1000 Einheiten „Luteotrophin Squibb“ gelöst in 5 ccm Lösungsmittel.*)

Alle Injektionen erfolgten intraperitoneal, die Substanz wurde jeweils vorher auf 38° C. im Wasserbad erwärmt.

1. Am 15. Tage der Trächtigkeit 100 E., am 17. Tage 25 E.
2. Am 13. Tage der Trächtigkeit 25 E., am 14. Tage 25 E.
3. Am 14. Tage der Trächtigkeit 25 E.
4. Am 15. Tage der Trächtigkeit 25 E.
5. Am 11. Tage der Trächtigkeit 50 E., am 13. Tage 25 E.
6. Am 14. Tage der Trächtigkeit 50 E., am 15. Tage 50 E.
7. Am 16. Tage der Trächtigkeit 50 E.
8. Am 13. Tage der Trächtigkeit 25 E., am 14. Tage 50 E.
9. Am 15. Tage der Trächtigkeit 25 E.
10. Am 14. Tage der Trächtigkeit 40 E.
11. Am 15. Tage der Trächtigkeit 40 E.
12. Am 14. Tage der Trächtigkeit 50 E., am 15. Tage 25 E.
13. Am 17. Tage der Trächtigkeit 50 E.

Ergebnisse:

- ad 1. Am 21. Tage 3 Junge geworfen.
- ad 2. Am 15. Tage blutig-schleimiger Ausfluß aus der Vagina.
Am 21. Tage 4 Junge geworfen, alle aufgefressen.
- ad 3. Am 19. Tage 4 Junge geworfen.
- ad 4. Am 21. Tage 4 Junge geworfen.
- ad 5. Am 12. Tage blutiger Ausfluß.
Am 19. Tage 6 Junge geworfen.
- ad 6. Am 20. Tage 5 Junge geworfen.
- ad 7. Am 19. Tage 5 Junge geworfen.
- ad 8. Am 20. Tage 5 Junge geworfen.
- ad 9. Am 19. Tage 5 Junge geworfen.
- ad 10. Am 19. Tage 2 Junge geworfen.

*) „Luteotrophin Squibb“ der Firma E. R. Squibb & Sons, New York.

ad 11. Am 19. Tage 5 Junge geworfen.

ad 12. Am 23. Tage 3 Junge geworfen.

ad. 13. 5 Stunden danach wurde 1 ausgestoßene Frucht gefunden.

Am 18. Tage wurden 3 weitere Früchte ausgestoßen.

Totaler Abort.

Tabelle 3:

Anzahl d. Tiere	Tag der Injektion wörd. d. Trächtigt.	Prolactin	Kein Abort	Abort	Größe des Wurfes
1	15.	100 E.	1		3
	17.	25 E.			
1	13.	25 E.	1		4
	14.	25 E.			
1	14.	25 E.	1		4
1	15.	25 E.	1		4
	16.	50 E.			
1	11.	50 E.	1		6
	13.	25 E.			
1	14.	50 E.	1		5
	15.	50 E.			
1	16.	50 E.	1		5
1	13.	25 E.	1		5
	14.	50 E.			
1	15.	25 E.	1		5
1	14.	75 E.	1		2
1	15.	40 E.	1		5
1	14.	50 E.	1		3
	15.	25 E.			
1	17.	50 E.		1	4

Die zur Verfügung stehende Menge von 5 ccm Luteotrophin (LTH) ermöglichte Injektionen nur an den obengenannten 13 trächtigen Weibchen. Um eine möglichst große Anzahl von Tieren mit Prolactin (LTH) in Reinsubstanz zu behandeln, da es ja um den Beweis, daß LTH nicht abortiv wirkt, ging, wurde 6 weiteren Tieren eine Kristallsuspension von Prolactin (LTH) injiziert.

Versuch Nr. 4:

Methodik: Siehe oben.

Injektion:

Zur Verfügung standen Prolactin-Tabletten, wobei 1 Tablette ca. 100 internationale Einheiten enthielt. *) Jede Tablette wurde in einem Porzellanschälchen zerrieben und mit 1 ccm destilliertem Wasser angerührt. Auf diese Weise erhielt man eine Kristallsuspension, in der 100 internationale Einheiten enthalten waren. Wie bei den vorherigen Versuchen wurde die Suspension vor den Injektionen auf Körpertemperatur erwärmt und diese intraperitoneal appliziert.

1. Am 17. Tage der Trächtigkeit 80 I. E.
2. Am 18. Tage der Trächtigkeit 60 I. E.
3. Am 13. Tage der Trächtigkeit 70 I. E.
4. Am 14. Tage der Trächtigkeit 100 I. E.
5. Am 15. Tage der Trächtigkeit 50 I. E.
6. Am 16. Tage der Trächtigkeit 80 I. E.

Ergebnisse:

- ad 1. Am 21. Tage 5 Junge geworfen.
- ad 2. Am 20. Tage 4 Junge geworfen.
- ad 3. Am 20. Tage 5 Junge geworfen.
- ad 4. Am 20. Tage 7 Junge geworfen.
- ad 5. Am 19. Tage 3 Junge geworfen.
- ad 6. Am 18. Tage 5 Junge geworfen.

Tabelle 4:

Anzahl der Tiere	Tag der Injektion während d. Trächtigkeit	Prolactin	Kein Abort	Größe des Wurfes
1	17.	80 I. E.	1	5
1	18.	60 I. E.	1	4
1	13.	70 I. E.	1	5
1	14.	100 I. E.	1	7
1	15.	50 I. E.	1	3
1	16.	80 I. E.	1	5

*) International Standard for Prolactin (Galactin, Mammothrophin), 1 tablet = approx. 10 mg, 0,1 mg = 1 International Unit.

IV. DISKUSSION

Im Mittelpunkt der Betrachtungen steht die physiologische Bedeutung des hypophysären Wirkstoffes Luteotropin (LTH), auch unter den Synonymen Prolaktin, Mammotropin, Galaktin, Gonadotropin III oder auch Laktationshormon bekannt.

Die heute gültige Auffassung ist die, daß das LTH auf der einen Seite eine besondere Wirkung auf die Brustdrüse, auf der anderen Bedeutung als luteotroper Wirkstoff besitzt.

Der Stimulationseffekt auf das Wachstum des Brustdrüsengewebes wurde erkannt, nachdem man feststellen mußte, daß beim hypophysektomierten Tier die sonst wirkungsvolle Anregung mit Östrogenen und Progesteron keinen Erfolg hatte. Unabhängig von Dosierung und vom Dosisquotienten Östrogene Progesteron konnte beobachtet werden, daß ein Wachstumseffekt nur bei Tieren mit intakter Hypophyse zustande kam. Somit muß die Hypophyse in die normale Brustdrüsenentwicklung irgendwie eingeschaltet sein. Entsprechende weitere Untersuchungen konnten diese Vermutungen unterstützen. Sehr eindrucksvoll waren in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von Lyons²⁵, der bei hypophysektomierten Tieren durch quantitativ genau abgestimmte Injektionen von Östrogenen, Progesteron und von luteotropem Hormon (LTH) Wachstum der Brustdrüsenläppchen erreichen konnte. Noch eindeutiger für die Mitbeteiligung des LTH an der Reaktion des Brustdrüsengewebes spricht die Beobachtung, daß nach lokaler Injektion von LTH in einen Milchgang der Brustdrüse beim Kaninchen eine lokalisierte Umwandlung des Drüsengewebes mit Zeichen einer beginnenden Sekretion hervorgerufen werden konnte.

In neueren Untersuchungen haben japanische Forscher³¹ darauf hinweisen können, daß nach Injektion von hochgereinigtem LTH in die Milchgänge von ovariektomierten Kaninchen eine starke Zellvermehrung mit Entwicklung des Drüsengangsystems zu beobachten war.

Über die Bedeutung und unmittelbare Beteiligung der Nebennierenrindenhormone besteht noch wenig Klarheit. Sicher ist jedoch, daß mit LTH-Präparaten, die nicht als hochgereinigt anzusehen sind und noch mit adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und Wachstumshormon (STH) verunreinigt sind, bessere Ergebnisse zu erreichen waren.

Trotz aller Schwierigkeiten, die der experimentellen Untersuchung durch die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit einzelner Tierarten und auch der einzelnen Spezies selbst noch anhaften, kann aber doch angenommen werden, daß dem luteotropen Hormon (LTH) ein Wachstumseffekt auf das Brustdrüsengewebe zukommt.

Für die zweite Eigenschaft des LTH, seine luteotrope Wirkung, liegen ebenfalls ausreichende Untersuchungen vor. Astwood und Fevold⁴ gelang es eindeutig festzustellen, daß für die aktive Sekretion von Progesteron durch den Gelbkörper eine drittes Gonadotropin erforderlich ist und wiesen darauf hin, daß dieses das im Hypophysenvorderlappen (HVL) gebildete luteotrope Hormon (LTH) sei. In diesem Zusammenhang ist es notwendig besonders darauf hinzuweisen, daß bei den Gonadotropinen eine luteinisierende von einer luteotropen Wirkung zu unterscheiden ist. Das luteinisierende Hormon (ICSH) wirkt insofern luteinisierend, als es die Umwandlung des Interstitiums bzw. der entsprechenden Granulosa- und Thekaschicht des Follikels in Luteinzellen verursacht. Dem LTH kommt eine sogenannte luteotrope Wirkung zu, d. h. es bewirkt die Transformation der unter dem ICSH gebildeten Luteinzellen in sezernierende Zellen. Mit anderen Worten bedeutet das, daß durch die Vermittlung des LTH das im Corpus luteum gebildete Gelbkörperhormon erst zur Sekretion gelangt. Für diese Annahme sprechen zahlreiche experimentelle Untersuchungen, es soll hier jedoch nicht auf weitere Einzelheiten eingegangen werden.

Berücksichtigen wir die oben erwähnten Feststellungen, so zeigt sich, daß alle genannten Eigenschaften des LTH irgendwie mit der Unterstützung bzw. Förderung der Gravidität in Beziehung stehen. Voss⁴⁷ hat aus diesem Grunde vorgeschlagen, den Wirkstoff „Proletan“*) zu nennen, um damit die Gesamtheit seiner Wirkungen zu charakterisieren.

Umso mehr überraschen die Ergebnisse von Ehrhardt und Voller¹¹. Diese Untersucher berichten von einer abortiven Wirkung des luteotropen Hormons (LTH) bei graviden Meerschweinchen.

Neben der erwähnten Arbeit von Ehrhardt und Voller¹¹ erschien später (1946) eine weitere von Bloch⁶, in der von ähnlichen Ergebnissen bei Untersuchungen an schwangeren Albino-Mäusen berichtet wird. Den Versuchstieren wurde menschliches

*) Abgeleitet von lat. proles == Nachkommenschaft.

Kolostrum intraperitoneal injiziert. — Die Versuchsanordnung soll hier nicht im einzelnen besprochen werden. —

Festzustellen ist aber, daß Kuhkolostrum und Kuhmilch wie auch menschliches Kolostrum, welches vor oder auch nach der Geburt entnommen wurde, eine deutliche abortive Wirkung bei der weißen Maus zeigt, wenn die Substanz während der Gravidität intraperitoneal appliziert wurde. Durch Progesteron ist dieser von Bloch⁶ beschriebene Effekt nicht aufzuheben.

Wir sind davon überzeugt, daß die beschriebenen Untersuchungen in einer einwandfreien und exakten Form durchgeführt wurden und bezweifeln auch nicht die erwähnten Ergebnisse. In unseren eigenen Kontrollen, die wir entsprechend der Versuchsanordnung von Bloch⁶ durchführten, mußten wir ebenfalls feststellen, daß es nach Applikation von menschlichem Kolostrum, wenn es Albino-Mäusen intraperitoneal injiziert wurde, in zahlreichen Fällen zur vorzeitigen Ausstoßung der Früchte kam. Unsere Untersuchungen konnten infolge der schwierigen Beschaffungsmöglichkeit von menschlichem Kolostrum nur in geringem Umfange durchgeführt werden. Immerhin sprechen aber unsere Ergebnisse ebenfalls tatsächlich dafür, daß menschliches Kolostrum einen abortiven Effekt bei der Maus ausübt.

Wenn auch an dieser Tatsache wohl kaum ein Zweifel besteht, so können wir uns doch nicht ohne weiteres den Schlüssen, wie sie von Bloch⁶ daraus gezogen werden, anschließen. Wenn dort nämlich ausgeführt wird, daß nach Ehrhardt und Voller¹¹ das Laktationshormon (LTH) bei schwangeren Meerschweinchen abortiv wirkt und sich vermuten läßt, daß dieses oder ein anderes Hormon des Hypophysenvorderlappens (HVL) im Kolostrum und der Milch wirksam sei, so können wir uns unter Berücksichtigung der bekannten physiologischen Eigenschaften des LTH nicht zu dieser Auslegung der Befunde entschließen.

Trotz genauer Kenntnis der großen Schwierigkeiten und Fehlerquellen, die dem biologischen Versuch anhaften und trotz der Frage, inwieweit unsere Versuche mit denen von Bloch⁶ und Ehrhardt und Voller¹¹ durchgeführten verglichen werden können, glaubten wir der Lösung des Problems näher zu kommen, wenn wir schwangeren Tieren hochgereinigtes LTH applizieren. Sollten die Vermutungen der oben genannten Autoren sich als richtig erweisen, so wären nach Injektion von LTH unter nämlichen Bedingungen die gleichen, oder zumindest ähnliche Ergebnisse zu erwarten gewesen.

Wie oben beschrieben, haben wir eine Versuchsgruppe unter diesen Voraussetzungen ablaufen lassen. Aus Tabelle Nr. 3 und Nr. 4 ist ersichtlich, daß es zu keiner Störung nach Verabreichung von LTH während der Gravidität kam. In allen Fällen war die Schwangerschaft normal, die Früchte waren voll ausgetragen und die Anzahl der Jungen entsprach dem gewöhnlichen Maß.

Damit konnten wir den Beweis liefern, daß zumindest nicht das luteotrope Hormon (LTH) als hypophysärer Wirkstoff für die beschriebenen Schwangerschaftsstörungen, wie sie nach Applikation von Kolostrum aufzutreten pflegen, in Betracht kommt. Die Ergebnisse stehen sich ziemlich signifikant gegenüber.

Um nicht einen methodischen Fehler für das Ergebnis verantwortlich machen zu müssen, änderten wir sowohl die Dosis im einzelnen Fall, wie auch die zeitliche Folge der Applikationen.

In einer weiteren Versuchsanordnung injizierten wir einer Reihe von Tieren einen artfremden Eiweißkörper in Form von reinem Rinderalbumin. In keinem Falle kam es dabei zu einer Störung der Vitalität des Tieres und auch nicht zu einer Störung der bestehenden Gravidität. Mit dieser Untersuchung sind Fragen einer eventuellen Anaphylaxie selbstverständlich nicht ausreichend beantwortet. Wir glauben aber mit ziemlicher Sicherheit behaupten zu können, daß es im Falle einer anaphylaktischen Reaktion nicht ausschließlich zur Schädigung der Feten und deren vorzeitiger Ausstoßung, sondern zu einer Mitbeteiligung des gesamten Organismus wahrscheinlich hätte kommen müssen. Auch in den von Bloch⁶ durchgeführten Versuchen kann nicht ohne weiteres eine anaphylaktische Reaktion durch Sensibilisierung mit einem komplexen Eiweißkörper, wie er hier in Form des Kolostrums vorliegt, angenommen werden.

Dieser Fragenkomplex läßt sich jedenfalls auf Grund unserer Untersuchungen nicht beantworten.

Klären konnten wir dagegen, daß der hypophysäre Wirkstoff LTH bei den durch Kolostrumapplikation ausgelösten Aborten bei der Albino-Maus ursächlich nicht in Frage kommt. Die von Bloch⁶ am Schluß ihrer Publikation ausgesprochene Vermutung, daß eventuell das LTH im Kolostrum als der die Aborte auslösende Faktor anzusehen sei, hat sich somit nicht bestätigt. Es bleibt bisher ungeklärt, wieso es nach Kolostrumapplikationen zu Aborten kam; sicher jedoch ist, daß das luteotrope Hormon (LTH) hierfür nicht in Betracht kommt.

C. ZUSAMMENFASSUNG

In einer kurzen allgemeinen Übersicht werden zunächst die Korrelationen zwischen Hypophyse und peripheren Drüsen besprochen und dabei besonders auf die Beziehung des Hypophysenvorderlappens (HVL) und der Gonaden eingegangen. Der hypophysäre Wirkstoff LTH (Luteotropin) ist dann Gegenstand der Besprechung. Es wird festgestellt, daß die Wirkung des luteotropen Hormons (LTH) eine zweifache ist. Einerseits besitzt es Bedeutung bei der Aktivierung des Gelbkörpers zur Sekretion des Progesterons und ist andererseits in die normale Entwicklung und Funktion der Brustdrüse eingeschaltet. Diese beiden komplexen Wirkungen gehören zum physiologischen Ablauf einer Gravidität und sind somit schwangerschaftsschonende und -fördernde.

In einer von Bloch⁶ publizierten Arbeit wird festgestellt, daß intraperitoneale Kolostruminjektionen bei schwangeren Albino-Mäusen Aborte hervorriefen. Bloch⁶ führt diesen abortiven Effekt auf einen im Kolostrum enthaltenen hypophysären Wirkstoff, wahrscheinlich das LTH, zurück. In eigenen Versuchen wird bewiesen, daß das LTH keine Aborte auszulösen vermag.

Die Frage einer möglichen anaphylaktischen Reaktion wird diskutiert, jedoch für wenig wahrscheinlich erachtet. In einer nach der von Bloch⁶ angegebenen Methode wird in eigenen Untersuchungen die Wirkung des menschlichen Kolostrums auf die Gravidität der Maus geprüft und eine Bestätigung der Ergebnisse von Bloch gefunden.

Welches der Faktor im Kolostrum ist, der nach intraperitonealer Injektion bei der Maus Abort bewirkt, konnte nicht geklärt werden. Sicher ist aber, daß der gonadotrope Wirkstoff LTH für diesen Effekt nicht verantwortlich zu machen ist.

Herrn Prof. Dr. med. R. Dyroff bin ich für die Überlassung des Themas und für das Referat sehr zu Dank verpflichtet.

Ganz besonderen Dank schulde ich auch Herrn Dr. med. K.-H. Reiher, der mir bei der Beschaffung des Injektionsmaterials und bei der Durchführung der Versuche behilflich war und sich jederzeit zur Diskussion bereit fand.

D. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ancel und Bouin, zit. nach Fauvet, Arch. f. Gynäkol., 178, 1950, 111.
2. Aschheim, S. und Zondek, B., Klin. Wschr., 6, 1927, 1322.
3. Astwood, E. B., Endocrinology 28, 1941, 309.
4. Astwood, E. B. und Fevold, H. L., Am. J. Physiol. 127, 1939, 192.
5. Bargmann, W., Gebh. und Frauenheilk. 1957, 865.
6. Bloch, S., Gynäkologica 1946.
7. Boenig, H., „Leitfaden d. Entwicklungsgeschichte d. Menschen“, 5. Aufl., VEB Georg Thieme, Leipzig 1954, 53.
8. Coppedge, R. L. und Segaloff, A., J. Clin. Endocrinology 11 Nr. 5, 1951, 465.
9. Documenta Geigy, „Wissenschaftliche Tabellen“, J. R. Geigy a. G. Basel 1955, 190.
10. Ehrhardt, K., Münch. Med. Wschr. 83, 1936, 1163.
11. Ehrhardt, K. und Voller, F., Endokrinologie 22, 1939, 1.
12. Elert, R. in Seitz L. und Amreich, A. J., „Biologie und Pathologie des Weibes“, Verl. Urban und Schwarzenberg, Berlin/Insbruck/München/Wien 1953, Bd. I, 486.
13. Engelhard, E., Arch. f. Gynäkolog., 166, 1933, 210.
14. Engle, E. T., Am. J. Physiolog. 88, 1929, 101-106.
15. Evans, H. M., Kohls, C. L. und Wonder, D. H., J. Americ. Med. Assoc. 108, Nr. 4, 1937, 287.
16. Evans, H. M., Simpson, M. E., Lyons, W. R. und Turpeinen, E., Endocrinology 28, 1941, 933.
17. Fauvet, E., Arch. f. Gynäkologie 178, 1950, 124.
18. Foss, G. L. und Phillips, P., Brit. Med. J. 1938/II., 887.
19. Fredrikson, H., Acta obst. gynec. scand. 19 (Suppl.), 1939, 33.
20. Gardner, W. U. und White, A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 48, 1941, 590.
21. Healy, D. J. und Kastle, J. H., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 9, 1911, 48.
22. Hoff, F., zit. nach Seitz, L. und Amreich, A. J., „Biologie und Pathologie des Weibes“, Verl. Urban und Schwarzenberg, Berlin/Insbruck/München/Wien 1955, Bd. II, 485.
23. Kaufmann, E., „Lehrbuch der spez. patholog. Anatomie“, hrsg. von Stemmle, M., 11. und 12. Aufl., Verl. Walter de Gruyter & Co., Berlin 1956, 1381.
24. Lyons, W. R., Anat. Record. 88, 1944, 446.
25. Lyons, W. R., Proc. exper. Biol. a. Med. 51, 1942, 308.
26. Lyons, W. R. und Catchpole, H. R., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 31, 1939, 305.
27. Lyons, W. R. und Pencharz, R. J., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 33, 1936, 589.

28. Lyons, W. R. und Pencharz, R. J., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 55, 1944, 61.
29. Mahnert, A., Zbl. f. Gynäkolog. 28, 1927, 1754.
30. Meites, J. und Turner, C. W., Endocrinology 30, 1942, 719-725.
31. Minzuno, H., Iida, K. und Naito, M., Endocrinol. Japon. 2, 1955, 227
32. Nelson, W. O., Endocrinology 18, 1934, 33.
33. Ober, K. G. in Seitz, L. und Amreich, A. J., „Biologie und Pathologie des Weibes“, Verl. Urban und Schwarzenberg, Berlin Innsbruck München/Wien 1955, Bd. II, 737.
34. Ortman, R., Ztschr. f. Zellforschung 34, 1949, 562-83.
35. Philipp, E., Zbl. Gynäkolog. 1938, 39.
36. Reiher, K.-H., W. Med. Wschr. 1957, 428.
37. Reiher, K.-H., unveröffentl. Arbeit.
38. Riddle, O., Bates, R. W. und Dykshorn, S. W., Americ. J. Physiol. 105, 1933, 191-216.
39. Segaloff, A., Gaskill, C. J., Sternberg, W. und Coppedge, R. L., Feder. Proc. 8, 1949, 368.
40. Selye, H. und Clarke, E., Anat. Rec. 88, 1944, 1.
41. Steinach, E., Dohrn, M., Schoeller, W., Hohlweg, W. und Faure, W., Pflügers Archiv 219, 1928, 306.
42. Stricker, P. und Grueter, F., C. R. Soc. Biol. de Strasbourg 99, 1928, 1978-80.
43. Tietze, K. in Seitz, L. und Amreich, A. J., „Biologie und Pathologie des Weibes“, Verl. Urban und Schwarzenberg, Berlin Innsbruck/München/Wien 1955, Bd. II, 473.
44. Tietze, K. in Seitz, L. und Amreich, A. J., „Biologie und Pathologie des Weibes“, Verl. Urban und Schwarzenberg, Berlin Innsbruck München/Wien 1955, Bd. II, 517.
45. Tonutti, E. in Kaufmann, E., „Lehrbuch der spez. patholog. Anatomie“, hrsg. von Stemmler, M., 11. und 12. Aufl., Verl. Walter de Gruyter & Co., Berlin 1956, 1333 ff.
46. Turner, C. W. in Allen, E., „Sex. and Internal Secretions“, 2. Aufl., London 1939.
47. Voss, H. E., Dtsch. med. Wschr. 83, 8, 1958, 288 und ibidem 83, 9, 1958, 328.
48. Westmann, A., Acta path. Scand. 37, 1938, 560.
49. Zondeck, B., Zschr. Geburtsh., Stuttgart, 90, 1926, 278.

LEBENS LAUF

Ich, Viktor, Ernst, Friedrich G r o s s , wurde am 17. Juni 1931 in Hinterberg, Kreis Konin, als Sohn des Pfarrers Alexander Gross und dessen Ehefrau Martha, geb. Waehner geboren. Im Jahre 1936 verstarb meine Mutter. Von 1938 bis 1939 besuchte ich die Deutsche Privatschule Benndorf in Lodz. 1941 trat ich in die Oberschule für Jungen in Konin ein und verblieb dort bis zum Herbst 1944. Nach Ableistung einer Arbeitsverpflichtung für den Osteinsatz geriet ich im Februar 1945 in russische Gefangenschaft, aus der es mir im November 1946 zu fliehen gelang.

Im November 1945 verstarb mein Vater in einem Internierungslager bei Stalino.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Oberrealschule für Jungen in Ansbach, die ich mit dem Abitur abschließen konnte. Im Winter-Semester 1951/52 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Erlangen. Von August 1952 bis April 1953 weilte ich zu einem Studienaufenthalt in Boulder, University of Colorado, USA. Im Sommer-Semester 1954 bestand ich das Physikum und im Herbst 1957 das medizinische Staatsexamen an der Universität Erlangen.

